

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

ANNÉE 1968-69

N° 2

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Pierre-Jean KNOEPFLER

né le 15 Juillet 1938 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 22 AVR 1969

Dépistage de l'Hypersensibilité éventuelle
aux substances iodées de contraste
et mesures prophylactiques

(A propos de 9 observations)

Président : Monsieur le Professeur MÈNARD

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

ANNÉE 1968-69

N° 2

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Pierre-Jean KNOEPFLER

né le 15 Juillet 1938 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le

25 AVR 1969

Dépistage de l'Hypersensibilité éventuelle
aux substances iodées de contraste
et mesures prophylactiques

(A propos de 9 observations)

Président : Monsieur le Professeur MÉNARD

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES ANGERS

ANNEE 1900

2

ANNEE 1900

THÈSE

par

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue



pour obtenir le

DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 25 Avril 1900

Dépistage de l'hypertension éventuelle
aux substances lodées de contraste
et mesures prophylactiques

Président : M. le Docteur J. J. J. J.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE et de PHARMACIE - A N G E R S

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale :

M.M. DAVID - ROUSSEAU - SARAZIN - AMSLER.

Vice-Doyen : M. R. R O U C H Y

Assesseur : M. H. G E R M A I N

I - PROFESSEURS

a) Professeurs Titulaires :

M.M. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophthalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Rhumatologie
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique.

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M. HOCQUET	Parasitologie (M.C.A.)
PARSY	O.R.L.
PERTUS	Urologie
ROGNON	Chirurgie générale

III - AGREGES

M.M. GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
TESTARD	Pédiatrie
THUAU	Pathologie Médicale

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M. AUGEREAU	Pharmacodynamie
BAILLY	Physique
Mme CAVELLAT	Anesthésiologie
M.M. CARON	Electroradiologie
COULLAUD	Physiologie
FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
HY	Dermatologie
JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
PILLET	Anatomie
PILLOT	Bactériologie
PLANE	Chirurgie Générale
Mlle PRELOT	Zoologie
M.M. TADEI	Thérapeutique
de VERNEJOUL	Physique Médicale

Secrétaire de la Faculté M. R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université ... Mme GALKOWSKI

A mes Parents

A Monique

A ma Famille

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur MENARD

Titulaire de la Chaire d'Hygiène et de

Médecine Sociale

Médecin des Hôpitaux

En le remerciant de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la Prési-
dence de cette Thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre profond respect.

A nos Juges

Monsieur le Professeur PERTUS

Chef du Service d'Urologie

Chirurgien des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur ROGNON

Chirurgien des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur CARON

Maître de Conférences Agrégé d'Electroradiologie

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur ROUCHY

Vice-Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie d'Angers
Titulaire de la Chaire de Clinique
Obstétricale et Gynécologique
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage du respect que
nous lui portons.

A Monsieur le Docteur SABBAB

Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris

Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux

qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et guidé dans sa
réalisation.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre reconnaissance.

Par délibération en date du 28 janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

S O M M A I R E

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	2
PREMIERE PARTIE	4
- Etude clinique	5
les accidents mortels	6
" graves	9
" bénins	11
- Mécanisme des accidents	12
DEUXIEME PARTIE	17
- Diagnostic	18
- Observations n° 1 à 8	28
TROISIEME PARTIE	39
- Prophylaxie	43
- Observation n° 9	46
CONCLUSIONS	52
BIBLIOGRAPHIE	54

INTRODUCTION

Parmi les accidents observés au cours d'examens radiologiques avec produit de contraste iodé, certains relèvent d'un mécanisme d'hypersensibilité, au même titre que certaines substances médicamenteuses.

La pratique courante d'examens radiologiques après préparation iodée ne peut que multiplier les risques d'accident. Nous avons été amenés à plusieurs reprises dans le Service du Professeur MENARD à observer des accidents déclenchés par les produits iodés. Nous nous sommes alors intéressés à ce problème qui comportait deux difficultés majeures :

- D'une part, il fallait établir un diagnostic précis, et ceci ne semble possible que depuis l'apport récent du Test de Transformation Lymphoblastique.
- D'autre part, il fallait mettre au point une méthode prophylactique qui permette à ces malades de subir leurs examens iodés sans risque.

Mais jusqu'en Septembre 1967, les malades suspects d'accidents aux produits iodés de contraste (devant le doute clinique et les difficultés diagnostiques, tant par les tests cutanés ou tests

indirects que par la biologie sur lesquels nous reviendrons), étaient l'objet systématiquement de la méthode prophylactique.

Dans ce travail il nous a semblé intéressant de rapporter neuf observations de sujets ayant subi les deux étapes, diagnostique et prophylactique.

NOTRE ETUDE COMPORTERA TROIS CHAPITRES :

- Le premier sera consacré à l'étude clinique des manifestations déclenchées par les substances iodées, ainsi qu'à une "approche" pathogénique des accidents.
- La deuxième partie traitera du diagnostic de sensibilisation. Nous évoquerons à ce sujet le détail des observations cliniques.
- Enfin, la troisième partie sera réservée à la prophylaxie.

PREMIERE PARTIE

ETUDE CLINIQUE
ET MECANISME DES ACCIDENTS

Quels sont les examens radiologiques responsables des accidents aux substances iodées ?

Tous peuvent l'être, mais avec des degrés de gravité différente ; les accidents mortels seront l'apanage des urographies intra-veineuses et des artériographies , c'est-à-dire des examens où l'allergène sera introduit par voie vasculaire.

A ce sujet, il est vraisemblable que nous pourrions assister à une augmentation de la fréquence des accidents mortels depuis l'introduction plus courante des artériographies.

ETUDE CLINIQUE =====

Nous avons adopté la classification suivante :

I : Accidents mortels - II : Accidents graves - III : Accidents
bénins.

.....
I - Les accidents mortels
.....

Leur proportion est relativement faible, comme le montrent les différentes enquêtes effectuées en Europe et aux Etats-Unis.

Statistiquement, 100.000 urographies intra-veineuses tuent un individu. Le risque mortel encouru lors d'un tel examen est donc faible mais irrémédiable pour la victime, et toujours trop fréquent pour un examen qui doit présenter une innocuité totale.

Nous pouvons remarquer que les statistiques françaises de Monsieur le Professeur COLLIEZ portant sur 300.000 examens, et les statistiques américaines de Pendergrass portant sur 11.546.000 cas, font état respectivement d'un pourcentage d'accidents mortels de 1/33.000 et 1/116.626.

La dernière enquête réalisée en 1965 pour la Société de Radiologie relève 15 cas mortels pour 912.300 examens, soit 1/60.820.

Nous résumons dans un tableau les différentes enquêtes effectuées.

La mort survient brutalement dans les secondes ou les minutes qui suivent l'injection du produit iodé, accompagnée ou non de signes prémonitoires.

Les prodromes sont très variables et n'existent pas dans un quart des cas. Le patient peut présenter un état de malaise avec cyanose, apnée - nausées - rash cutané. Le tableau est alarmant. Le collapsus cardio-vasculaire est le signe constant : la tension artérielle s'effondre, le pouls s'accélère, les bruits du coeur deviennent inaudibles - la mort est imminente.

Ces accidents mortels correspondent à la forme irréversible du choc anaphylactique, qui se caractérise par une insuffisance circulatoire aiguë résistante à toute médication. Cette forme irréversible a été reproduite chez l'animal. Elle semble évoluer en trois phases :

- La première phase répond à la libération d'histamine : c'est le stade du choc réversible
- La deuxième phase correspond à la libération de bradykinine : stade du choc aggravé.
- Troisième phase : les médiateurs chimiques vont agir sur les mastocytes en les dégranulant, ce qui entraîne la libération dans la circulation des lysozomes, corps toxiques : c'est le stade irréversible.

	TOTAL des I.U.V.	CAS MORTELS	FREQUENCES
JUNG. MICHEL	81.000	2	1/40.500
De BAKER	60.000	1	1/60.000
COLLIEZ	300.000	9	1/33.333
PENDERGRASS	11.546.000	99	1/116/626
Enquête 1965 SOCIETE RADIO 1965	912.000	15	1/60.820
TOTAL	12.899.300	126	1/102.375

Notons seulement que les statistiques européennes portant sur un nombre moins important d'examens concordent entre elles, alors que l'étude de Pendergrass portant sur plus de 11.000.000 de cas fait état d'un pourcentage nettement plus faible.

.....
II - Les accidents graves
.....

*Ils correspondent à la forme suraiguë du choc
anaphylactique*

Selon la présentation symptomatique, on peut distinguer des formes nerveuses, respiratoires ou digestives. Le collapsus cardio-vasculaire demeure cependant le facteur prépondérant et constant.

Ces accidents peuvent évoluer pour leur propre compte ou aggraver le collapsus cardio-vasculaire.

Schématiquement, nous classons ces accidents graves :

- en accidents nerveux, qui se traduisent par des céphalées, des convulsions ou des crises comitiales.

Ces troubles ne semblent pas être la conséquence d'un phénomène immuno-pathologique, mais sont en rapport avec l'anoxie cérébrale consécutive à la défaillance circulatoire aiguë. Ce fait a été rapporté par le Professeur HALPERN, chez un de ses malades. L'ingestion d'un comprimé d'analgésique a été suivie d'un choc anaphylactique, avec crise épileptiforme. S'entourant de toutes les précautions (" matériel anti-choc "), et avec l'accord du malade, il a été possible de reproduire les différentes étapes de ce choc anaphylactique aboutissant à une crise comitiale.

- en accidents digestifs à type de nausées, de vomissements, de diarrhées, de douleurs épigastriques.

- en accidents respiratoires, particulièrement fréquents et redoutables, puisqu'ils peuvent engager le pronostic vital, et nécessiter l'intervention de la réanimation respiratoire. Ils se présentent sous plusieurs formes : crise d'asthme plus ou moins violente ; oedème pulmonaire aigu ou subaigu ; oedème de la glotte, ou de façon moins dramatique : toux spasmodique.

.....
III - Les accidents bénins
.....

Dans ce cadre, nous avons rassemblé les incidents minimes survenant au cours et au décours de l'utilisation de produits iodés.

Le tableau clinique typique associe :
une sensation de malaise, avec un prurit de la paume des mains, suivi d'un érythème des paumes qui se généralise. Ensuite, sur cet érythème s'installe une urticaire avec oedème de Quincke.

Mais ces incidents doivent mettre en garde l'opérateur, car s'ils peuvent être bénins et régresser rapidement, ils peuvent également constituer les prodromes d'un choc gravissime et irréversible. C'est pourquoi, il nous faut insister sur l'importance à donner à ces accidents bénins qui ne doivent pas être sous-estimés, et être par contre correctement traités.

MECANISME des ACCIDENTS =====

Les produits en cause ont tous un dénominateur commun :
l'iode.

Quelle que soit son introduction (per os - parentérale - lors d'une exploration endoscopique ou articulaire), on peut assister à des accidents dont la sévérité est particulière pour les injections vasculaires.

La similitude, tant sur le plan clinique qu'expérimental, des accidents aux produits iodés avec ceux connus des chocs anaphylactiques médicamenteux, semblait devoir apporter l'explication la plus satisfaisante en faveur d'un mécanisme allergique. Mais jusqu'alors, aucune preuve n'avait démontré de façon irréfutable la réalité de ce phénomène. Cependant, il existait des éléments en faveur de cette théorie :

Tout d'abord, un argument négatif : la toxicité de l'iode n'a jamais été retenue. Quel que soit le produit utilisé - l'iodure de potassium, les diodés, les triodés - les doses usuelles injectées ne peuvent expliquer les accidents, car elles restent en deçà des doses toxiques.

Certains auteurs, devant la fréquence plus grande des accidents avec les produits diodés, ont pensé que l'éthanolamine servant de support à l'iode était responsable de ces accidents. La dose léthale pour le rat est de 8 gr./kg., donc très loin des doses utilisées, et par ailleurs, l'abandon des substances diodées n'a pas fait disparaître ces accidents.

Pour d'autres auteurs, les accidents seraient liés à la présence d'impuretés dans les substances utilisées, comme les impuretés dans les anatoxines étaient responsables d'accidents d'hypersensibilité. La diminution des accidents est certainement due à une meilleure purification des produits.

La brutalité et la symptomatologie des manifestations faisant penser, comme nous l'avons dit, à un mécanisme d'hypersensibilité. Nous savons, par définition éthymologique, que l'allergie est l'état d'un individu qui, sensibilisé à une substance, y réagit ultérieurement d'une façon anormalement exagérée.

La molécule d'iode est un haptène, c'est-à-dire qu'elle est incapable à elle seule de provoquer chez le receveur la formation d'anticorps. Mais la molécule d'iode, après s'être copulée à une protéine de sérum, devient antigénique, c'est-à-dire apte à induire la formation d'anticorps. Après un temps de latence au cours duquel l'organisme fabrique des anticorps circulants (anti-iode), l'injection d'iode met en conflit antigène et anticorps. Ce conflit aboutit à la libération d'un médiateur chimique et détermine un choc qui peut être mortel : le choc anaphylactique.

La fréquence des accidents lors d'un deuxième examen radiologique, après un premier bien supporté, ne peut que renforcer l'analogie entre l'injection préparante ou sensibilisante, et l'injection déclenchante ou déchaînant de l'anaphylaxie expérimentale.

L'individu peut d'ailleurs avoir été sensibilisé à l'iode par l'ingestion de médicaments, voire d'aliments (crustacés) et présenter des accidents lors du premier examen radiologique.

Nous rapportons à ce sujet l'observation de Madame B. ... qui, après avoir suivi un traitement héliο-marīn avec bain d'algues, présente une urticaire qui devient chronique. Le médecin traitant suspecte une atteinte vésiculaire et demande une cholécystographie. Après absorption du produit iodé, la malade présente un oedème de Quincke de la face.

Certains auteurs, dont PENDERGRASS, parlent de la prédisposition des sujets allergiques. Fréquemment, des antécédents allergiques seraient retrouvés chez les sujets ayant présenté des accidents d'examens radiologiques avec produits iodés de contraste.

Les statistiques, en fait, relèvent sur 76 cas mortels, 8 allergiques.

Il serait intéressant de connaître le pourcentage d'allergiques qui ne font pas d'accident mortel, et PASTEUR-VALLERY-RADOT rappelle que, d'après les statistiques américaines, ... "10 % des hommes souffrent, ont souffert ou souffriront d'une manifestation allergique majeure, 40 % d'un trouble allergique mineur ...". Il est donc difficile d'attacher trop d'importance aux antécédents allergiques personnels ou héréditaires, mais ils susciteront éventuellement un surcroît de précautions.

Pour séduisants que soient les arguments en faveur de l'allergie, l'absence de preuves immunologiques convaincantes ne per-

mettait pas d'affirmer de façon formelle cette étiologie. Tous les tests successivement pratiqués se sont révélés infidèles.

D'autres mécanismes non immunologiques, furent avancés - sans pour autant emporter la décision :

- 1/ - La réaction anaphylactoïde se traduit par un syndrome clinique analogue au choc anaphylactique.

Certains médicaments, tels l'alphachymotrypsine, la colimycine (G. HALPERN), ou des venins, sont susceptibles de libérer directement l'histamine des tissus sans faire intervenir le complexe antigène-anticorps.

L'histamino-libération est le phénomène commun aux deux processus, mais elle est le résultat d'une action directe dans le choc anaphylactoïde, alors que résultant de la réaction antigène-anticorps, elle suppose un mécanisme immuno-pathologique.

- 2/ - Le syndrome de Reilly a également été évoqué à l'origine des accidents aux produits iodés de contraste.

Il résulte de l'incitation d'un arc réflexe central ou périphérique du système neuro-végétatif.

La tableau clinique est caractérisé par une symptomatologie pulmonaire, nerveuse ou circulatoire, aboutissant à la mort.

Les mécanismes de l'allergie ou de l'histamino-libération directe pourraient intervenir en induisant un tel syndrome. Pour Reilly, cela traduirait une prédisposition individuelle et imprévisible, qui serait sans rapport quantitatif avec le produit responsable.

- 3/ - On pourrait discuter une réaction d'intolérance, c'est-à-dire un phénomène quantitatif. Les signes cliniques seront fonction de la substance en cause.

Un sujet est dit intolérant lorsque pour une dose infinitésimale d'un produit donné, il présente des accidents

toxiques comparables à ceux déclenchés chez des individus ayant reçu une quantité plus importante de ce même produit.

Mais toute la symptomatologie clinique, allant du simple malaise avec urticaire, oedème de Quincke, jusqu'au choc anaphylactique avec ses troubles digestifs et nerveux, est en faveur d'un syndrome d'hypersensibilité. Cette hypothèse nous semble ainsi peu vraisemblable.

- 4/ - Enfin, la vitesse d'injection a été incriminée. Aucune conclusion satisfaisante n'est sortie des différentes études du mode d'administration. Ce qui fait dire à Monsieur le Professeur MILLIEZ : ... " Nous ne pensons pas que la rapidité de l'injection aggrave les risques, mais nous n'en avons pas de preuve ... "

DEUXIEME PARTIE

DIAGNOSTIC

Un processus allergique étant suspecté lors du moindre malaise qui suit l'injection ou l'ingestion du produit iodé, il semblait intéressant de pouvoir affirmer de façon certaine et inoffensive le diagnostic de sensibilisation à l'iode.

Pour ce, on fit appel en premier à une interrogation par tests cutanéomuqueux :

Les uns directs :

- Test muqueux :

1/ Le test buccal de Dolan

Le malade garde sous la langue pendant 11 mn. une pastille préparée avec la substance de contraste envisagée, puis avale cette pastille. Au bout de 30 mn., si la réaction est positive, le patient a l'impression d'avoir une langue épaisse qui remplit toute la bouche.

Malheureusement, sur 400 tests négatifs, on a constaté un incident et trois accidents mortels; par contre, une urographie

veineuse s'est déroulée sans incident, malgré un test positif.

2/ Le test conjonctival d'Archer et Henis

De technique aisée, il donne des résultats aussi décevants que le test de Dolan.

Une à deux gouttes de produit sont déposées sur la conjonctive d'un oeil du malade, qui doit garder les yeux clos pendant 1 minute 1/2.

Le test est positif si on constate une hyperhémie conjonctivale par comparaison avec l'oeil sain.

- Tests cutanés :

Le test dermique de Nattermann.

L'injection intra-dermique de 0,01 ml. du produit en cause donne en cas de positivité une bulle d'au moins 1 cm de diamètre, entourée d'un érythème. PIZON nie toute valeur à ce test : en effet, la négativité de l'épreuve n'infirme pas le diagnostic de sensibilisation.

Il en est de même pour la cuti-réaction.

- Le test intra-veineux de Gissel

C'est un test de provocation, puisqu'il s'agit de l'injection intra-veineuse préalable d'un ml du produit iodé.

C'est la seule épreuve valable, mais qui risque d'être

irréversible, car elle est capable d'entraîner la mort par l'introduction directe de l'allergène dans la circulation, si le sujet est sensibilisé.

Les autres indirects :

1) - Le test de la "fenêtre cutanée" ou "skinwindow"

(Rebuck - Seinfeld - Coombs)

L'épiderme est abrasé à l'aide d'un bistouri sur 1 cm². On dépose le produit iodé que l'on recouvre par une lame de plastique, maintenue par un ruban adhésif. Au bout de 48 heures, la lame est prélevée, colorée et examinée. Un fort pourcentage d'éosinophiles et de basophiles signe un test positif.

(un témoin sans antigène iodé est effectué sur l'autre bras).

2) - La réaction de Prausnitz-Kustner

- Dans un premier temps, on injecte (par voie intradermique) à un sujet non sensibilisé 1/10 ml du sérum du malade.

- Dans un deuxième temps, après un délai de 24 heures, on injecte au même endroit la substance que l'on veut tester.

La réaction est positive si l'on constate une papule entourée d'une couronne érythémateuse dans les 20 à 30 minutes suivantes.

Ces examens, comme les tests directs, se sont révélés

malheureusement infidèles, car ils ont été quelquefois négatifs chez des sujets indiscutablement sensibilisés.

C'est pourquoi on s'est adressé aux épreuves biologiques

I - L'anaphylaxie passive "in vivo" et "in vitro".

(E. MENARD)

Le principe de cette épreuve est basé sur la transfert des anticorps, par le sérum du malade, au cobaye.

On injecte 2 ml. de sérum du malade au cobaye par voie intra-péritonéale.

48 heures plus tard, on soumettra le cobaye :

- soit à un aérosol de la substance iodée, à la recherche d'un bronchospasme
- soit à une injection intra-vasculaire du produit iodé, à la recherche d'un choc.

C'est l'anaphylaxie passive in vivo.

Egalement, l'injection de 2 ml du sérum du malade au cobaye peut être suivie dans les 48 heures du sacrifice de l'animal.

Le terminéo-iléon est prélevé et maintenu en survie dans une cuve à organes.

On ajoute alors le produit iodé ; si le sujet est sensibilisé, on enregistre une contraction musculaire : "Schultz Dale" actif.

Enfin, un fragment du terminéo-iléon de cobaye neuf

sacrifié est maintenu en survie dans une cuve à organes contenant du tyrode à 37°.

A ce bain, on ajoute 2 ml de sérum du malade, et on laisse en contact 1 heure $\frac{1}{4}$.

On lave dans plusieurs bains de tyrode pour éliminer les gamma-globulines, puis on ajoute le produit à tester.

Si le sérum du malade contient des anticorps circulants, ils se fixent sur la fibre intestinale. L'apport de l'antigène iodé entraîne un conflit antigène-anticorps qui va libérer un médiateur chimique (histamine le plus souvent), et provoquer la contraction de la fibre.

C'est le "Schultz-Dale" passif.

Malheureusement, ces méthodes sont des épreuves de technique délicate et donnent des résultats inconstants.

II - L'hémagglutination passive de Sehon
----- consiste à fixer par la benzidine diazotée, l'antigène sur les érythrocytes de mouton.

Secondairement, le contact avec le sérum du malade provoque une agglutination.

Cette épreuve n'est positive que si l'antigène est multivalent, ce qui n'est pas le cas de l'iode qui est un haptène.

III - Le test de dégranulation des basophiles ou test de SHELLEY.

De nombreux auteurs ne lui reconnaissent aucune spécificité.

Les granulations des basophiles du lapin contiendraient de l'histamine. Le contact du sérum du malade avec l'antigène entraînerait la dégranulation des basophiles.

Il conviendrait auparavant de faire trois types de témoins :

1/ - Témoin : *basophile*.

L'animal devra être une lapine de 3 mois non gravide ; si ces conditions ne sont pas observées, les basophiles peuvent se dégranuler spontanément.

2/ - Témoin : *basophile-antigène*.

Certaines concentrations d'antigène , même en l'absence de sérum peuvent dégranuler les basophiles.

3/ - Enfin, troisième type de témoin : *basophile-sérum*. Le sérum du malade peut également dégranuler les basophiles.

Nous comprenons alors la difficulté d'interprétation de la réaction : basophiles-sérum-antigène, lorsqu'un des trois témoins est positif.

De plus, la différence de pourcentage de dégranulation entre un témoin et la réaction est souvent peu significative.

La recherche d'une sensibilisation s'était effectuée jusqu'alors sur des fibres de terminéo-iléon de cobaye, des érythrocytes de mouton, des basophiles de lapin, sans jamais faire appel au

système immunologiquement compétent : en particulier, le petit lymphocyte.

Avant d'aborder l'étude du Test de Transformation Lymphoblastique, il est nécessaire de rappeler succinctement que le petit lymphocyte est une cellule mesurant 6 à 8 μ , à cytoplasme très réduit, entourant une énorme masse nucléaire.

Ce petit lymphocyte, selon le mot du Professeur HALPERN, est une "cellule à mémoire", et représente l'un des effecteurs essentiels des réactions dites d'hypersensibilité immédiate, retardée, et d'homogreffe.

Les lymphocytes sont retrouvés dans la lymphe, dans le sang, au contact des muqueuses digestives, respiratoires, dans la couche malpighienne du derme - partout où l'épiderme subit l'agression d'éléments étrangers qui peuvent le parasiter. Leur tournée d'exploration terminée, les lymphocytes ayant appris à reconnaître les structures étrangères rejoignent leur lieu d'origine.

Certains de ces lymphocytes peuvent mourir, d'autres se transformer en cellules plus jeunes qui pourront redonner des lymphocytes. C'est ainsi qu'un lymphocyte a souvent plusieurs années de vie potentielle, et qu'il acquiert des connaissances considérables.

Sous l'effet d'une stimulation antigénique, le lymphocyte se transforme et se multiplie. Ces phénomènes constituent la blastogénèse.

" In vivo ", il a été constaté que lors de l'agression antigénique le petit lymphocyte se transforme en une volumineuse cellule mononucléaire de 15 à 25 μ , hyperbasophile, à gros noyau, à cytoplasme très abondant, et à laquelle on a donné le nom de cellule pyrinophile ou immunoblaste (Dameshek).

Il a été démontré qu'en injectant à un animal aux capacités immunitaires déprimées des cellules lymphoïdes d'un autre animal, l'animal d'expérience est incapable de détruire ces cellules lymphoïdes. Mais les cellules lymphoïdes attaquent les cellules de l'hôte, provoquant des manifestations pathologiques, et simultanément confèrent à cet hôte, une "capacité de réponse" immunologique identique à celle du donneur.

Les cellules lymphoïdes injectées vont se localiser essentiellement dans la rate et les ganglions lymphatiques, où elles se transforment en grandes cellules pyrinophiles, cellules analogues à celles observées dans les ganglions régionaux d'une homogreffe.

Ces observations ont poussé les chercheurs à réaliser cette expérience "in vitro".

Ceci fut rendu possible à la suite des travaux de Bach et Hirshorn, qui mirent au point les cultures de lymphocytes. En France, HALPERN, KY, LAGRUE et collaborateurs publient en 1966 leurs premiers travaux.

L'isolement et la culture des lymphocytes "in vitro" est une technique bien codifiée sur laquelle nous reviendrons plus loin. Spontanément, moins de 1 % des cellules se transforment en cellules blastiques. Mais sous l'influence de divers stimuli antigéniques, qui peuvent être :

- non spécifiques, comme la phytohémagglutinine, extrait de légumineuse (haricot rouge)
- ou spécifiques, sur des lymphocytes préalablement immunisés (tuberculine chez un sujet allergique à la tuberculine, vaccine, toxine tétanique), on assiste à la transformation du lymphocyte en cellule identique à l'immunoblaste .

Cette transformation est inhibée par les corticoïdes, les anti-paludéens, les anti-métabolites.

TECHNIQUE du TEST de TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE (T.T.L.)

=====

1 - Prélèvement *aseptique* de 60 ml de sang veineux sur héparinate de calcium.

2 - En chambre stérile et aseptie rigoureuse :

a) Filtration du sang sur colonne avec laine de verre retenant les polynucléaires.

b) Prélèvement du surnageant.

Sédimentation à 37° , 45 mn.

c) Mise en culture :

1) Suspension de lymphocytes dans le plasma + milieu 199 de Parker + pénicilline 100 U. ou streptomycine 150 *M* g.

- 2) Suspension de lymphocytes répartie par fractions de 3 ml dans des tubes à hémolyse + produit iodé à expertiser, à concentrations différentes, sauf dans un tube.
- 3) Les tubes sont placés à l'étuve à 37° pendant 4 à 6 jours.

d) Etalement de la culture (au fond du tube)

Lecture : 1.000 cellules par lame.

Un problème important est celui de la recherche de la concentration optimale de l'allergène qui transformera le maximum de cytes en blastes, et qui ne lysera pas les lymphocytes.

Nous retrouvons donc le problème de la dose toxique, commun aux divers procédés biologiques employés en allergologie.

Cette méthode a été appliquée à nos malades dont voici le résumé essentiel des observations.

.....
OBSERVATION N° 1
.....

Monsieur R. ... Alain, 23 ans, subit au mois de Février 1965, une
urographie intra-veineuse affirmant le
diagnostic de kystes rénaux.

Au cours de cet examen, le sujet présente une poussée
d'urticaire au niveau du thorax et des bras, qui dure 2 heures 30
et s'accompagne de phénomènes généraux.

Ablation des kystes du rein gauche en Juin 1965.

Une nouvelle urographie intra-veineuse entraîne une
poussée d'urticaire, semble-t-il moins importante.

Au début de l'année 1968, devant la récurrence des troubles urinaires, une artériographie rénale est envisagée. Le malade est adressé dans le service d'allergologie.

Le diagnostic de sensibilisation au radiosélectan est
confirmé par le T.T.L. :

les cultures en présence de l'antigène entraînent la transformation de 84,2 % des lymphocytes en lymphoblastes, alors que les cultures sans antigène : 2,1 %

Dans un deuxième temps, on procède à l'accoutumance rapide en 5 à 6 jours au radiosélectan, suivant le protocole habituel que nous exposerons plus loin.

Au cours de l'aortographie, on note :

après désinfection de la peau à l'alcool iodé et avant toute injection du produit iodé, apparition d'urticaire au membre inférieur correspondant, sans retentissement général.

Cette réaction nous invite à penser que l'accoutumance a été trop rapide chez ce malade et que, sans celle-ci, nous aurions pu assister à un choc anaphylactique.

..... :
OBSERVATION n° 2 :
..... :

Madame M. ... Josiane, âgée de 29 ans, présente à la suite d'une ingestion d'un produit iodé pour cholécystographie, un choc avec collapsus.

Le diagnostic n'a pas été confirmé par la biologie, car à cette époque, aucune épreuve de nous donnait une certitude.

L'indication d'une cholécystographie étant posée, et devant le doute clinique, nous décidons de pratiquer une accoutumance selon le protocole habituel.

L'examen se déroule sans incident.

En 1968, indication d'une urographie intra-veineuse.

Le diagnostic de sensibilisation au produit iodé est cette fois-ci confirmé par le T.T.L. : le pourcentage de blastes est de 88,7 % dans les cultures avec l'antigène, alors qu'il reste inférieur à 1% dans les cultures sans antigène.

Deuxième accoutumance, suivie de l'examen, sans incident.

.....
OBSERVATION N° 3 :
.....

Madame B ... Anne-Marie, 48 ans, vient consulter pour suspicion de sensibilisation à l'iode

Cette femme au lourd passé obstétrical (7 grossesses, dont 5 avortements et une césarienne à terme), souffre depuis 10 ans d'une pyélonéphrite évoluant par poussées, qui justifie une urographie intra-veineuse.

Il faut noter dans les antécédents de cette malade des accidents d'allergie médicamenteuse :

la novocaïne aurait entraîné des phénomènes généraux. Un test à la Novocaïne aurait donné une réaction locale, suivie d'un choc anaphylactique.

A la puberté, apparition d'un eczéma péri-mammelonnaire, qui s'aggrave après un traitement à la pénicilline.

Un T.T.L. au radiosélectan, à la pénicilline et à la novocaïne permet d'affirmer la présence d'anticorps aux deux premiers produits:

Iode	86,5 %	blastés
Pénicilline	5,9 %	"
Novocaïne	0,9 %	"
Témoin sans an- tigène }	0,7 %	"

Une accoutumance au radiosélectan urinaire est pratiquée. L'urographie intra-veineuse se déroule normalement.

L'interrogatoire ne nous permettait pas de retrouver les injections préparantes qui auraient sensibilisé la malade. Mais la lecture du premier cliché sans préparation de l'urographie intra-veineuse nous a montré la présence de lipiodol dans les régions fessières.

La malade s'est alors souvenue d'avoir reçu des injections iodées. Elle avait même subi dans les années précédentes, sans incident, une cholécystographie.

.....
OBSERVATION n° 4
.....

Monsieur G. ... Pierre, 48 ans, est connu dans le Service pour syndrome respiratoire non étiqueté (le malade fut adressé par le service de réanimation après trachéotomie pour détresse respiratoire).

En Janvier 1969, cet homme souffre de coliques néphrétiques qui demandent une exploration radiologique.

Lors de l'interrogatoire, Monsieur G. ... affirme être sensibilisé à l'iode. Il est adressé dans le service d'allergologie.

Le T.T.L. au radiosélectan signe le diagnostic de sensibilisation en montrant 68,8 % de blastes dans les cultures en présence d'antigène, alors que les cultures sans antigène donnent un taux de 3,2 %.

L'accoutumance au radiosélectan permet au malade de subir l'urographie intra-veineuse sans incident.

.....:
OBSERVATION n° 5 :
.....:

Mademoiselle B. ... Gabrielle, âgée de 28 ans, est hospitalisée dans le service de gynécologie-obstétrique pour métrorragies et irrégularité menstruelle.

Une hystéro-salpingographie est décidée. Mais dans le passé personnel de cette malade, une cholécystographie avait été suivie d'un malaise.

On pratique un T.T.L. à la diodone, qui se révèle positif.

La malade subit une accoutumance à la diodone.

L'hystéro-salpingographie pratiquée après ce traitement prophylactique se déroule sans incident.

.....
Observation n° 6 :
.....

Madame R. ... Marie-Josèphe, 57 ans, est adressée dans le service par un dermatologue, en vue de test pour une sensibilisation éventuelle à un sulfamide (solumédine) et à un produit sclérosant à base d'iode (iodure de potassium-alcool-benzilique) qu'il veut utiliser dans la sclérose de ses varices.

Cette prudence thérapeutique s'explique par les antécédents de cette femme connue dans le Service.

Un premier essai de sclérose de varices par le thrombovar a déclenché une réaction urticarienne immédiate .

Par ailleurs, Madame R. ... souffre depuis 4 ans périodiquement d'asthme - eczéma - urticaire, et présente une sensibilisation au proteus-moisissures 3 et aux plumes.

Le T.T.L. montre :

- en présence de diodone	65,5 % de transformation blastique		
- " solumédine ...	13 %	"	"
- " thrombovar ...	76,7 %	"	"
- en absence de tout antigène	1 %	"	"

Le dermatologue s'est bien entendu abstenu d'utiliser la préparation iodée. Il est à noter qu'il a remis à sa cliente un document auquel est joint le T.T.L., signalant la sensibilisation à ces produits.

.....
OBSERVATION n° 7 :
.....

Mademoiselle R. ... Marie-Michelle, 21 ans, infirmière, consulte pour
Oedème de Quincke, et souffre par
ailleurs de rhino-sinusite et
de bronchite hivernale.

L'étiologie de l'Oedème de Quincke est recherchée dans
les produits manipulés, en particulier la vitamine B 1 et la Thiodérazine (contenant de l'iodazine) pour lesquelles les T.T.L. demandés
révèlent :

50,6 % de transformation blastique en présence de radiosélectan.

13 % " " " de Vit. B 1

9,3% " " absence d'antigène

La malade a été expertisée au radiosélectan, alors que
le produit utilisé était la Thiodérazine. La positivité du T.T.L. au
radiosélectan qui n'a pas été le produit manipulé prouve l'antigénicité
croisée entre la substance iodée en cause (Thiodérazine) et une autre
substance iodée (radiosélectan) non impliquée. L'haptène Iode est vraisemblablement responsable.

.....
OBSERVATION n° 8 :
.....

Madame M. ... Lucette, 36 ans, secrétaire, entre dans le service pour
accoutumance au radiosélectan.

Dans les antécédents de cette femme on retrouve :

- une dermite hivernale des plis du coude attribuée à la laine
- depuis 2 ans, une éruption du visage sans suintement avec prurit discret.
- en Novembre 1968, une urticaire généralisée avec Oedème de Quincke du visage, après un traitement médicamenteux (dépuratif + propiocrine), nécessitant l'hospitalisation.

Dernièrement, une urographie intra-veineuse est envisagée après la découverte de pus dans les urines.

Le terrain particulier, en l'absence de tout accident spécifique au produit iodé, suffit pour qu'un T.T.L. soit demandé:

- 46,9 % des lymphocytes sont transformés en blastes en présence d'urosélectan.
- 10,4 % sont transformés en l'absence d'antigène.

Au cours de l'accoutumance, l'injection intra-dermique du produit à la concentration 25/10, provoqua l'apparition d'une urticaire à la face interne des cuisses. La même dose est répétée sans incident.

L'urographie se déroule normalement.

	MEDICAMENTS	CONCENTRATION	TRANSFORMATION BLASTIQUE	
			avec AG	sans Ag
Mme B. 48 ans	Péni Radiosélectan ----- Novocaïne	3.000 U 2,5 % 0,25 % 300 mg	5,9 % 86,5 % 81,3 % 0,9 %	0,7 %
Melle B.... 28 ans	Diodone Diodone Péni Strepto	245 mg 24,5 mg 3.000 U 150 mg	7,5 % 5,3 % 9,9 % 5,1 %	4,7 %
M. G. ... 48 ans	Radiosélectan Radiosélectan	2,5 % 0,25 %	68,8 % 45,3 %	3,2 %
Mme M. ... 29 ans	Radiosélectan Radiosélectan	2,5 % 0,25 %	88,7 % 76,8 %	0,7 %
M. R. ... 23 ans	Radiosélectan Radiosélectan	2,5 % 0,25 %	84,2 % 74 %	2,1 %
Mme R. ... 57 ans	Solumédine Diodone Diodone	24,5 % 2,45	13 % 65,5 % 51,3 %	1 %
Melle R. ... 21 ans	Radiosélectan	2,5 %	50,6 %	9,3 %
Mme M. ... 36 ans	Radiosélectan	2,5 %	46,9 %	10,4 %

Dans les cultures sans antigène, la transformation est restée inférieure ou égale à l'unité dans 3 cas. Dans les 5 autres cas, le pourcentage de blastes dans les tubes sans antigène se trouve au dessus de l'unité variant entre 2,1 % et 10,4 %. Ceci est dû à une transformation blastique "in vivo" qui se poursuit "in vitro". Quoiqu'il en soit l'adjonction de l'antigène dans les cultures entraîne une transformation beaucoup plus importante, qui, pour être significative, doit être suivant les auteurs 1,5 à 4 fois supérieure à celle du témoin.

NOM	AGE	CLINIQUE	T. T. L.		ACCOUTUMANCE	EXAMEN RADIOL.	RESULTAT
			Produit radiol.	Témoins			
Alain	23ans	Urticaire Phénomènes généraux	Radiosélectan 84,2 %	2,1 %	Sans incident	Aortographie	Urticaire aux membres inférieurs
Josiane	29ans	Choc avec collapsus	Radiosélectan 88,7 %	0,7 %	Sans incident	U.I.V.	Excellent
A.Marie	48ans	Suspicion d'allergie aux pro- duits iodés	Radiosélectan 86,5 %	0,7 %	Sans incident	U.I.V.	Excellent
Pierre	48ans	Suspicion de sensibi- lisation à l'Iode	Radiosélectan 68.8 %	3,2 %	Sans incident	U.I.V.	Excellent
Gabrielle	28ans	Malaise après Cho- lécysto- graphie	Diodone 7,5 %	4.7 %	Sans incident	Hystéro- salpin- gogra- phie	Excellent
Lucette	36ans	Suspicion de sensi- bilisation à l'Iode	Radiosélectan 46,9 %	10,4 %	Urticaire	U.I.V.	Excellent
Marie J.	57ans	Suspicion de sensibi- lisation à l'Iode	Diodone 65,5 %	1 %	0	-	-
Marie M.	21ans	Suspicion de sensibi- lisation à l'Iode	Radiosélectan 50.6 %	9,3 %	0	-	-

TROISIEME PARTIE

PROPHYLAXIE

Dans un nombre important de cas , mais pas dans tous , un processus immunopathologique est responsable des accidents aux produits iodés de contraste. Et bien que notre travail s'intéresse à la prophylaxie de ces éventuelles sensibilisations, nous avons retracé succinctement la conduite à tenir devant un accident déclaré.

En présence de manifestations sérieuses :

- telles : une réaction urticarienne - une crise d'asthme -
un Oedème de Quincke ,

nous nous contenterons de médications symptomatiques :

- .. des anti-histaminiques,
- .. des anti-sérotoniques (le médiateur chimique n'étant pas toujours l'histamine)
- .. surtout des inhibiteurs de l'histidine-décarboxylase qui, par libération des enzymes cellulaires, empêchent la transformation de l'histidine en histamine.

En plus de ces médications, on pourra être amené à administrer des théophyllines solubles dans les crises d'asthme, voire

des sympathomimétiques dans leur forme "aérosol" dans l'oedème de Quincke laryngé.

Si ces traitements s'avéraient insuffisants, on aurait enfin recours à l'hormonothérapie pour son action anti-inflammatoire :

- ... delta cortisone
- ... delta-hydrocortisone
- ... ACTH de synthèse très purifié ...

Si les accidents sont graves, le traitement du choc anaphylactique s'impose avec une extrême urgence.

Nous nous permettrons de rappeler à ce sujet l'importance d'avoir à portée de la main les produits nécessaires .

A l'injection sous-cutanée (jamais intra-musculaire, car risque de nécrose) de 1/4 mg d'*Adrénaline*, suivie d'une rinçure de seringue intra-veineuse, on préférera aujourd'hui la perfusion d'un dérivé de la *noradrénaline* : 0,01 g. de bitartrate de métaraminol (*Aramine*) en perfusion intra-veineuse dans 250 ml de sérum glucosé isotonique.

L'*Aramine* ne semble pas suffisante à elle seule pour maintenir de façon permanente la pression artérielle à un niveau satisfaisant. En effet, l'adjonction de cortisone soluble semble nécessaire pour prolonger l'effet vasopresseur des catécholamines

Ceci a été prouvé par le Professeur HALPERN chez l'animal dans le choc hémorragique. L'animal saigné va trouver la mort même si on lui redistribue la masse sanguine perdue : sa pression artérielle va s'élever momentanément, puis chuter.

L'animal trouve encore la mort si nous lui administrons la masse sanguine perdue et des catécholamines.

Seule l'adjonction de corticoïdes à des catécholamines va permettre l'élévation de la pression artérielle, le maintien à un niveau constant, et la survie de l'animal. Les corticoïdes sont utilisés sous forme de dexaméthasone (*Soludécadron*) 4 à 8 mg en intra-veineuse.

Enfin, en même temps sera injecté par voie intra-musculaire un anti-histaminique, dont l'action est compétitive par rapport à l'histamine sur le récepteur.

L'*Aramine* agit en redistribuant la masse sanguine séquestrée dans différents territoires inconnus chez l'homme. Les corticoïdes agissent, nous l'avons vu, comme anti-inflammatoires, et maintiennent les effets vasopresseurs de l'*Aramine*.

Certains auteurs ont parlé de l'action spectaculaire de l'acide aminocaproïque dans le traitement du choc anaphylactique.

Pour notre part, l'expérimentation conduite sur de nombreux cobayes s'est révélée peu concluante : tous les animaux ont succombé à un choc anaphylactique. Ces expériences sur l'animal ne permettent pas bien entendu, de conclure systématiquement aux mêmes résultats chez l'homme.

GRILLAT (Nancy) a démontré que l'action antianaphylactique de l'acide aminocaproïque n'est possible qu'avec des doses énormes, de l'ordre de 60 ampoules.

.....
: P R O P H Y L A X I E :
::

Les accidents sérieux ou graves pourraient être évités à la condition de la mise en oeuvre d'une prophylaxie basée sur l'interrogatoire à la recherche

- d'un terrain allergique
- et d'accidents allergiques antérieurs médicamenteux, plus particulièrement aux substances iodées en sachant que le moindre malaise devra être pris très sérieux.

En cas d'une suspicion clinique, le diagnostic devra être confirmé ou infirmé par un test de transformation lymphoblastique. Sa positivité invite à utiliser une méthode d'accoutumance inspirée de celle pratiquée pour la pénicilline (Wolf fromm), et que le Professeur MENARD a eu l'occasion d'appliquer chez un malade du Professeur PERREAU atteint d'une endocardite d'Osler, lui permettant de recevoir 60 millions d'unités de pénicilline au bout de la 48ème heure.

Cette méthode d'accoutumance aux substances iodées de contraste n'a fait encore l'objet d'aucune étude. Elle devra être pratiquée avec le produit qui sera utilisé pour l'examen radiologique, selon deux procédés :

- ... lent , en 10 à 15 jours
- ... rapide, en 5 à 8 jours

On utilise 3 voies :

- . épicutanée
- . intra-dermique
- . intra-veineuse.

Cette accoutumance sera effectuée avec le matériel anti-choc toujours à la portée de la main.

Voie	Jours		Concentration	Protection
épicutanée	1	5 min.	1/100	inhibiteur histidine-décarboxylase 1 comp . (1/2 heure avant)
	2	-	1/2	" "
	3	-	pur	" "
intra-dermique	4	1/10 ml	1/100	" "
	5	-	1/10	" "
	6	-	1/4	" "
	7	-	1/2	" "
intra-veineuse	8	1 ml	1/100	" " + 10 gouttes d'Adrénaline sur la langue
	9	-	1/10	" "
	10	-	1/4	" "
	11	-	1/2	" "
	12	-	pur	" "

Dans la première phase, nous appliquons le produit sur un quadrillage épicutané d'un cm², en utilisant successivement pendant 3 jours des concentrations croissantes au 1/100, 1/50, et enfin le produit pur. Nous laissons en contact 5 minutes. Nous constatons un oedème inflammatoire de la zone quadrillée, et un érythème périphérique. Ceci correspond aux calques 1, 2, 3 et 4 de l'exemple que nous donnons plus loin. Chaque épreuve est pratiquée sous protection d'un comprimé d'inhibiteur-Histidine-Décarboxylase (100 mg).

Pendant la deuxième phase, nous utilisons la voie intradermique, toujours sous la protection d'un inhibiteur Histidine-décarboxylase :

- injection d'1 ml pendant 4 jours aux concentrations de 1/100 - 1/10 - 1/4 et 1/2.

Le produit n'est jamais injecté pur car il s'agit d'une substance irritante pouvant déclencher une réaction orthoergique.

Calques 6 à 12 de notre observation.

Il est à souligner qu'une réaction d'intensité trop forte oblige à reproduire l'épreuve à la même concentration.

En dernier nous faisons 5 jours consécutifs :

- une injection intra-veineuse d'1 ml avec des dilutions au 1/100, 1/10, 1/4, 1/2 et pur.

Lors de cette phase, par souci de prudence, il est administré au malade en plus d'1 comprimé I.H.D., 10 gouttes d'adrénaline perlinguale.

L'examen radiologique devra avoir lieu avec la substance qui aura servi à l'accoutumance, et il devra être pratiqué dans les 4 jours qui suivent sous protection d'un inhibiteur-Histidine-décarboxylase (100 mg) et d'un comprimé d'anti-histaminique, pris 1/2 heure

avant l'examen. Les corticoïdes ne nous semblent pas devoir entrer dans cette médication protectrice, leur action n'étant que curative. Ceci a été démontré chez le cobaye par le Professeur MENARD : l'injection de cortisone n'empêche pas un choc anaphylactique de se produire ; faite après le choc, elle permet de " ressusciter " l'animal.

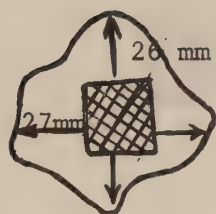
.....
OBSERVATION n° 9
.....

L'exemple que nous rapportons est celui de Madame G. ... 40 ans, qui, après avoir subi sans incident une urographie intra-veineuse, fit un choc anaphylactique lors d'une cholangiographie.

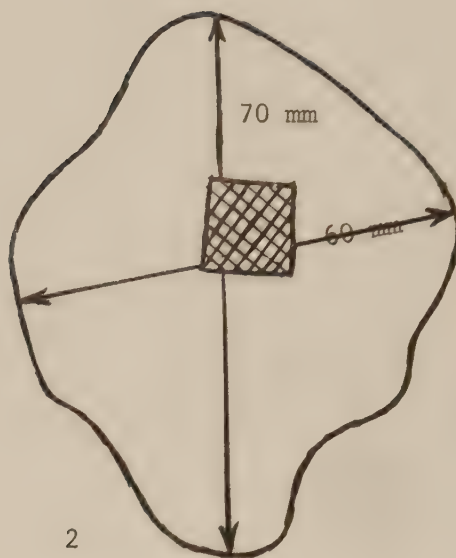
Ultérieurement , de nouveaux examens iodés étant envisagés - une urographie intra-veineuse et une artériographie - une accoutumance au radiosélectan est prudemment effectuée.

Nous avons relevé à l'aide de calques les réactions cutanées. Par obligation, l'accoutumance fut menée de façon rapide en 6 jours.

VOIE EPICUTANEE



I



2

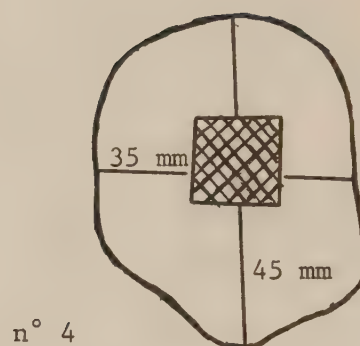
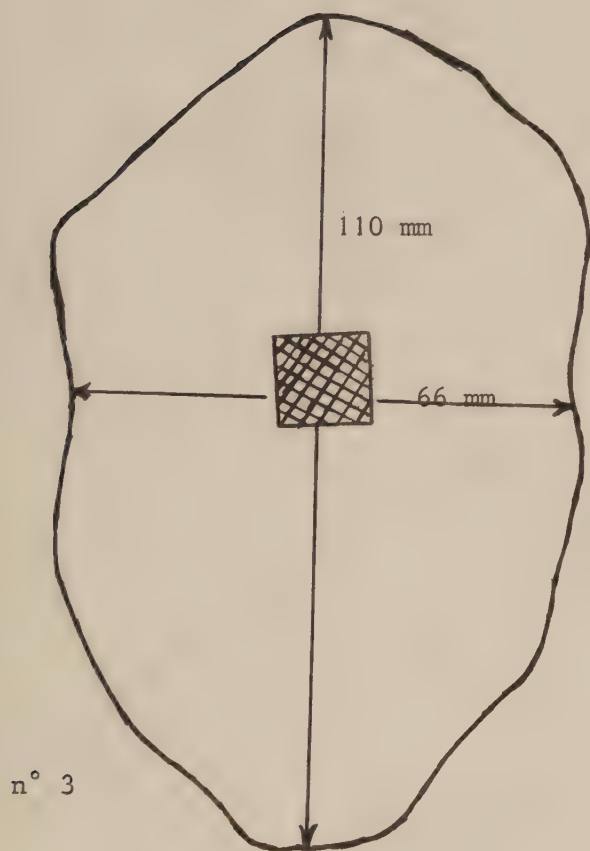
I - Application sur un quadrilatère épicutané d'1 cm² d'urosélectan 1/100

2 " " " " " 1/2

en 1 - 27 mm - 26 mm

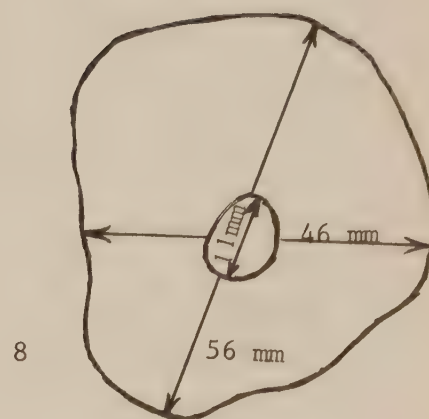
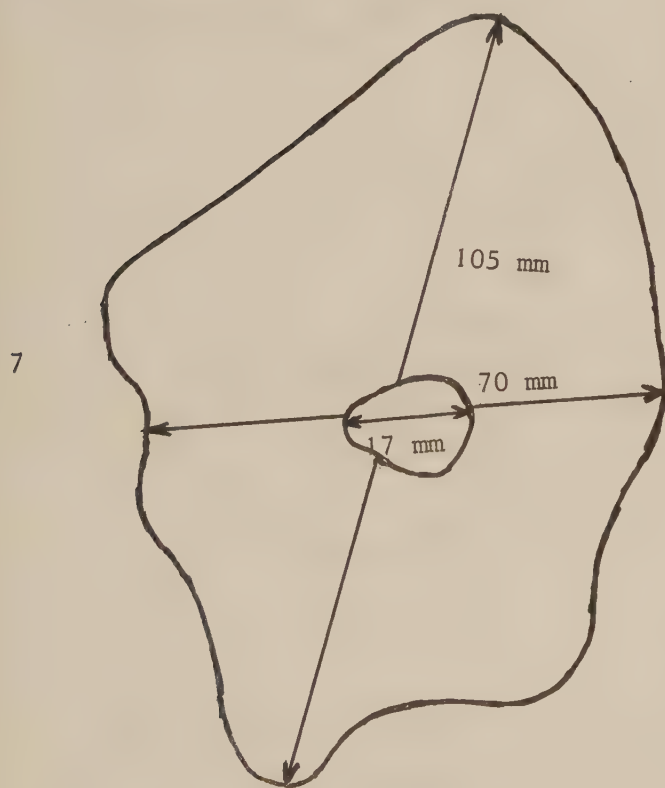
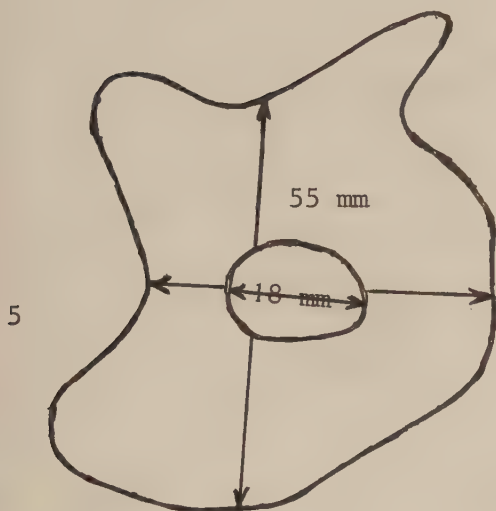
en 2 - 70 mm - 60 mm

VOIE EPICUTANEE



Avec le produit pur, la réaction fut si importante (en 3) -110mm/70mm- que nous avons été obligé de reproduire le même test (en 4) ce qui a entraîné une diminution nette de la réaction -45mm/35mm-.

VOIE INTRA - DERMIQUE

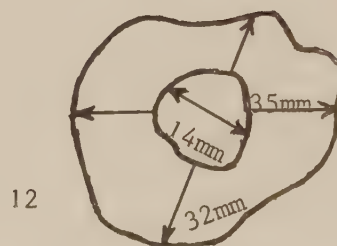
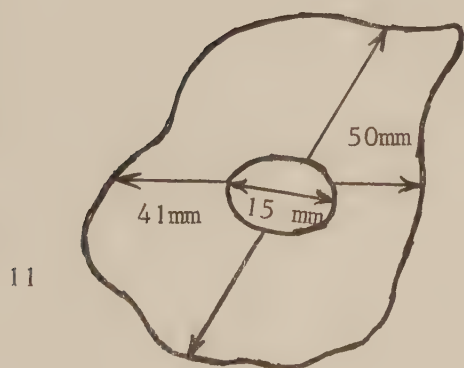
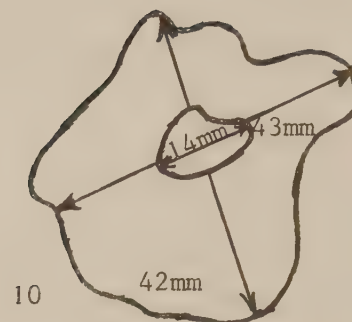
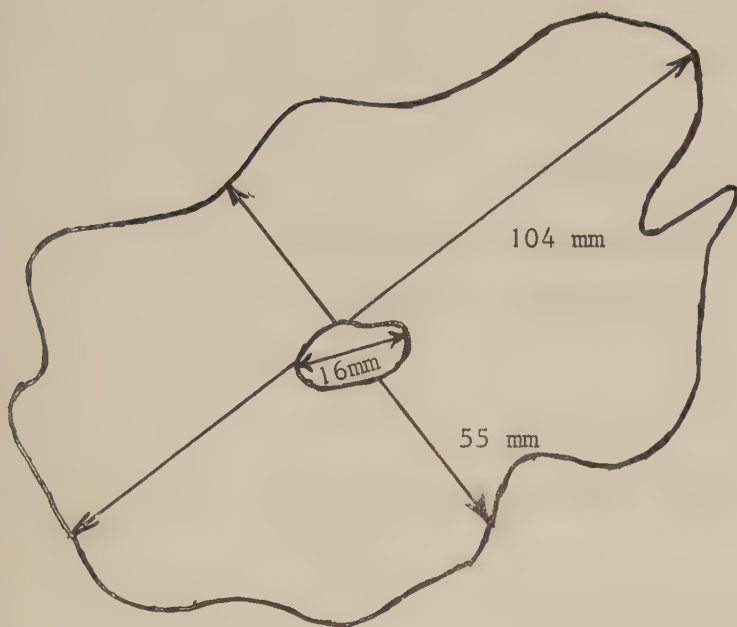


- En 5 : injection d'1ml d'urosélectan à la dilution 1/100. La réaction érythémateuse importante -55mm/47mm - sa forme avec pseudopodes, la taille

de la papule -18mm-, nous commandent de renouveler l'injection à la même dilution (en 6)

- En 6 : si les dimensions générales sont à peu près semblables -53mm/50mm- la forme est plus régulière sans pseudopodes et la papule moins importante -13mm.

VOIE INTRA-DERMIQUE



aux dilutions - 1/10 7 - 8
 - 25/100 9 - 10
 - 1/2 11 - 12

Nous répétons chaque fois le test
 (les réactions étant trop "exubéran-
 tes") et nous relevons chaque fois
 des diamètres plus faibles lors de
 la deuxième injection.

Pendant la troisième phase, notre malade reçut par voie veineuse successivement 1mm d'urosélectan au 1/100, 1/50, 1/10, enfin le produit pur.

Au cours de l'épreuve, Madame G. ... ne présenta aucune manifestation générale, malgré les réactions locales parfois importantes.

L'urographie intra-veineuse était pratiquée sans incident le jour suivant la dernière injection.

CONCLUSION

Si les accidents déterminés par les produits de contraste iodés sont exceptionnels, en particulier dans leur forme mortelle, ils sont indiscutables et relèvent tout au moins dans certains cas, d'un processus d'hypersensibilité. Ceci posé :

- 1°/ Nos études nous ont montré que selon toute vraisemblance le responsable est le métalloïde Iode se comportant comme un haptène.
- 2°/ Actuellement le test de transformation lymphoblastique représente la seule méthode de détection de cette hypersensibilité, la prudence invitant à la rechercher avec le produit lui-même. Les autres tests cutanés, muqueux, intra-veineux sont infidèles ou dangereux.
- 3°/ Toute manoeuvre utilisant un produit iodé de contraste surtout par voie veineuse exige chez les grands allergiques une préparation par les inhibiteurs de l'Histidine-décarboxylase et les anti-histaminiques. La survenue d'un grand choc anaphylactique entraîne l'obligation d'avoir à portée de la main tout le matériel anti-choc.
- 4°/ Chez tout sujet qui a présenté des accidents en rapport (apparent ou réel) avec l'utilisation de produits iodés ou qui prétend (à tort ou à raison) sensibilisé à l'Iode, nous devons - si le délai le permet - faire un T.T.L. mais dans tous les cas, faire une accoutumance.

BIBLIOGRAPHIE

B I B L I O G R A P H I E

ALONSO ARCE.

Sérieuses complications consécutives à l'urographie intraveineuse.

... 9ème Congrès Intern. de Radiol. Munich 1959
Recueil P.9-

AUBRY P., CHEVROT L., VIALLET P., AMARGER J.

Prévention et traitement des accidents au cours de l'injection intra veineuse des produits iodés hydro-solubles.

... J. Radiol.39,12,890 (1958) -

BABAIANTZ L., VIESER C.

Un nouveau produit de contraste triiodé pour l'urographie intra-veineuse.

... Praxis 44,20,454 (1955) -

DE BACKER J.

Résult of an inquiry into accidents following intravenous injection of contrast Media for examination of the urinary system.

... Journ. Belge de Radiologie, 1950,33 318-321 -

BOHNE W.DREW D.R.

A comparative evaluation of intraveinuous pyelographie media.

... Arch.Surg. 73,6,927 (1956) -

BONARD E.C.

Choc au cours d'une urographie intra-veineuse.

... Revue Méd. de la Suisse Romande, Lausanne
1955 75 723-727-

BOSSE P.

A propos des accidents observés au cours des urographies intra-veineuse : dépistage de la sensibilisation à l'iode et prophylaxie.

... Thèse 1963 FAC. Méd. Paris.

CAPURRO GARCIA.

Contrast media in radiology and their risks.

... Acta radiol. Suppl. 1954,75,116,49,57 -

COLLIEZ R., BERNARD J., ARVAY N., et DEGAND F.

Résultats de l'enquête sur les accidents de l'urographie intra-veineuse.

... Journ. de Radiol. et Elect. 36 N° 7-8 572-576 -

COOMBES A., ROCHE E.H.

A fatal case of delayed hypersensitivity. Reaction to a test dose of Vasiodone.

... Brit. Heart Journ. 1950,12,360-362 -

COULSON A.S., CHALMERS D.G.

Separation of viable lymphocytes.

... Lancet, 1964,I,468 -

CRANE J.J.

Sudden death following intraveinuous administration of Driostat.

... Journ. Urol. 1939,42, 745-748 -

CULP D., Van EPPS E., EDWARDS C.

Comparative studies of urographie media.

... Journ. Radiol. 78,493 (1957)

DAVIS L.

Reaction following excretory pyelography in infants and children.

... Radiology, 1958,71, N° 19-20 -

DEROBERT L., WOLFROMM R., DEHOUE A., LANGE R.

Les accidents graves par injection intra-veineuse
de substances iodés pour urographie.

... ann. Med. leg. 44 1964 pp 330-345 -

DOLAN L.

Allergic death due to, intraveinuous use of Dio-
drast. Suggestions for possible prevention.

... J.A.M.A. 1940 114 138-139 -

DOYLE O.W.

Use of chlor-trimeton ot prevent reations to Hypa-
que in intravenous urography.

... Journ. urol. DEC 1960 84 776-778 -

ENGELLEN A.J.M. et PENN W.H.

Réactions générales et locales après administration
parentérale d'un produit de contraste au sodium.

... J. Belge de radiol. 1961, 44 n° 2 225-240 -

ESTRABAUD E.N.

Les accidents des urographies intra-veineuses.

... Thèse Paris 1958 65 pages Biblio.

EYLER W.R., DREW D.R.U., BOHNE A.W.

Acomparative clinical trial of urographic media :
Renografin, Hypaque, and urokon.

... Radiology 66,6,871 (1956) -

FINBY N., EVANS J.A., et STEINBERG I.

Reactions from intravenous organic iodidi compounds;.
Pretesting and prophylaxis.

... Radiology (1958) - 71 N° I 15-18 -

FISCHER H.E., HUBER R.

Über das natrium und methylglukaminsalz der 3,5 -
diacetyl-amino 2,4,6, trijobenzoësäure als kon-
trastmittel in der Pyelographie.

... Medizinische 1957,3, 124 -

FREI A.

Fin neues Kontrastmittel zur I.V. Urographie
... Dtsch. Med. Wschr. 79,44,1636 (1954 -
... in. : Fortschr. Röntgenstr. 82,3 : 442 (1955) -

FROMMHOLD Von W. et BRABAND H.

Zwischenfälle bei Gallenblasenuntersuchungen mit
Biligradin und ihre Behandlung.
... Fortsch. Röntgens. 1960 92 N° 1 47-59 -

GAUTOT E.

L'urographie intra-veineuse. Accidents et incidents.
... Journ. Belge de Radiologie 1950 33 N° 4 p. 280 -

GOLBURGH H.L. et BAER S.

Death following the intravenous administration of
... J.A.M.A. 1942 118 1051-1052 -

GUERBET A.

A propos des accidents allergiques de l'urographie
intra-veineuse
... Journ. D'Urol. 1944 52 N° 3-4 p. 55 -

GULOTTA et LEAVENBROOK.

Delayed death following intravenous administration
of Diodrast.
... New York State J. Med. 1951 51 396 -

HALIBORN.

Allergische reaktionen bei kontrast injectionen
für die Urographie.
... Acta Radiol. 1930 XX p. 263 -

HALPERN B.N., KY N.T., AMACHE N., LAGRUE G., HAZARD J.

Diagnostic de l'allergie médicamenteuse "in vitro"
par l'utilisation du test de transformation lympho-
blastique.
... Presse médicale 1967, 10.1.7 -

HAMM F.C., WATERHOUSE K.U., WEINBERG S.R.

Dangers of excretory urography.

... J. Ameri. Med. Ass. 172,6 : 542 (1960)

... in. Zbl. ges. Radiol. 65,3 : 254 (1960) -

HILDRETH E.A., PENDERGRASS H.P., TONDREAU R.L., RICHTIE D.J.

Reactions associated with intravenous urography ;
discussion of mechanism and therapy.

... Radiology 1960 74 N° 2 246-254 -

HUTBORN K.A.-

Allergic reaction to injection of contrast material for urography.

... Acta Radiol. 1939 20 263-271 -

HURVEZLL-JACOB M., AGACHEP., MARTIN P., BAELDEN J.

L'allergie à la pénicilline : détection par recherche d'anticorps avec la réaction de la benzidine diazotée.

... Rev. Méd. Lyon, 1964, 13, 949-954 -

JOHNSON T.M., GARVIN J.E.

Separation of lymphocytes in human blood by means of glass wool column.

... Proc. Soc. Exper. N.Y. 1959, 102, 333 -

KNOEFEL P.K.

The nature of the toxic action of radiopaque diagnostic agents.

... Radiology 1958 81 N° 4 p. 725 -

KRUSKEMPER H.L., U. REILICH H.

Der Einfluss von anorganischem Jod und von Röntgenkontrastmitteln und die antithyreoidale Wirkung von Kaliumjodid.

... Acta endocr. 32, 4 : 579 (1959) -

LAMVIK J.O.

Separation of lymphocytes from human blood.
... Acta haemat., 1966, 35, 294 -

LAUCHENAU C.

Zur frage der Prophylaxe von Biligrafin-Zwischen-
fallen.
... Schweiz. Med. Wochensch. 1961 86 N° 3 p. 615.

LEA P.A.W.

Accomparative trial of urografen and diaginol :
Two new media for intravenous pyelography.
... Brit. J. Urol. 27,2 : 179 (1955)
... in : Z. organ ges. Chir. 142 1/2 : 85 (1956) -

LENTINO W., ZEITEL B.E., JACOBSON H.G. u. POPPEL M.H.

Intravenously giren urographic mediums. Comparative
study of eight hundred cases.
... J. Amer. Med. Ass. 161,7 : 606 (1956)
... in : Radiology 68,4 : 616 (1957) -

LEPINAY B.

A propos d'un cas d'iodisme survenu au cours d'une
urographie. intra-veineuse et de son traitement.
... Journ. de Radiol. et Electr. 1952 33 N° 1-2
p. 48 -

LI J. G., OSGOOD E.E.

A method for the rapid separation of leucocytes and
nucleated erythrocytes from blood or marrow with
a phytohemagglutinin from red beans.
... Blood, 1949, 4, 670 -

MARCEL J.E.

Réaction probablement allergique avec inhibition
rénale au cours d'une urographie.
... Journ. D'Urol. et Nephrologie 1961 67 N° 1-2
86-92 -

ORR L.M., CAMPBELL J.L., THOMLEY M.W.

Intravenous urography with renografin 60 %.

A report of more than 600 cases.

... J. Amer. Ass. 169, II : 155 (1960) -

PANTLEN H.

Nil nocere

Einige wichtige komplikationen und Schädigungs-
möglichkeiten bei technisch-diagnostischen Maßnah-
men in der Inneren Medizin.

... Munch. Med. Wschr. 100, 47 : 1838 (1958) -

PLANTLEN H.

Iatrogene Schaden bei technisch-diagnostischen
Maßnahmen

... Arztl. Praxis 10, 41 : 956 (1958) -

PASTEUR -VALLERY-RADOT et N.T. KYU

Une accoutumance rapide à l'iode chez un sujet
hypersensible.

... Sté Française d'Allergie - 13 Janv. An. in
Sem. Hop. 1962 38 N° 27 p. 1229 -

PASTEUR - VALLERY-RADOT, WOLFROMM R., CHARPIN J., HALPERN B.N.

Maladies allergiques I vol. Edit. med. Flammarion
1963 p. 995) 1003.

PAYNE W.W. MORSE W.H. et RAINES S.L.

Accident mortel après injection d'une substance de
contraste urographique.

... The J. of Urol. Baltimore 1956 76 n° 5 p. 661 -

PEARLMAN C.K. et NEWLAND J.E.

Severs reaction due to intravenous Neo-Iopax : case
report.

... The J. of Urol. 1952 68 n° 1 p. 407 -

PENDERGRASS H.P., TONDREAU R., POWEL C., HODES P., BURDICK E.

Further considerations of deaths and unfavorable
sequelae following the administration of contrast
media in urography in the United States.

... am. J. Of Roentg. 1955 74 N° 2 262-287 -

PENDERGRASS H.P., TONDREAU R., PENDERGRASS E.P.

Reaction associated with intravenous urography :
Historical and statistical review.

... Radiology 71 I : I (1958) -

PIZON P.

Les accidents de l'urographie intra-veineuse.

... Presse Médicale 1956 64 N° 48 1107-1112 -

POIRIER A., POIRIER J.P.

Accident grave au cours de la biligraphie.

... Ste de Gastro-Entérol. du Sud-Ouest Bordeaux
24-25 Mars 62.

An in Presse Médicale 1962 70 N° 26 p. 1320 -

REILLY J.

L'irritation neurovégétative et son rôle en pathologie.

... C.R. soc. Biol., 148; 1954, p. 995-1003 -

SABBAH A., MENARD E.

Allergie médicamenteuse. Apport récent du test de transformation lymphoblastique dans le diagnostic.

... Ouest Méd. N° 10 1968 p. 831-841 -

SANDSTROM C.

Secondary reactions from contrast media and the allergy concept.

... Acta Radiol. 1955 44 N° 3 233-248 -

SCHILLING W.

Eine Methode zur Vorbereitung des Abdomens für die Roentgendiagnostik.

... Med. MSchr. 10,9 : 606 (1956) -

SCHILLIRO R.

Accident grave par tétanie et collapsus au cours de l'injection iodée pour urographie.

... Journ. d'Urol. 1955 61 N° 12 899-900 -

SCHMIEDT E., ALBRECHT K.F., KOLLE P., LUBINUS H.H.

Urographie mit trijodierten Kontrastmitteln :

Vergleichende Untersuchungen mit Urografen

(76 % ig), Triopac-400 und Tri-Abrodil (70 % ig)

... Munch. Med. Wschr. 99,45 : 1688 (1957)

... in ZSCHR. Urol. 51,7 : 439 (1958) -

SECRETAN M.

Les accidents au cours des urographies intra veineuses.

... Radiologia Clinica 1954 23 N° 6 p. 338

... Urologia Internationalis 1955 2 81-107 -

SHELLEY W.B.

Indirect basophil degranulation test for allergie to pencillin and other drugs.

... J.A.M.A., 1963, 184, 171-178 -

SIMON S.

Sudden death following intravenous administration of Diodrast

... J.A.M.A. 1948 138 127-128 -

SOBIN S., FRASHER W., JACOBSON G., et ECKHOVEN Van F.A.

Nature of adverse reactions to radiopaque agents ; preliminary report.

... J.A.M.A. 1959 170 1546-1547 -

SUSSMANN R.M., MILLER J.

Iodique "Mumps" after intravenous urography.

... New Engl. J. Med. 255 : 433 (1956)

... Ref. : Radiology 68 6 : 905 (1957) -

TATELMAN M., PAKUSCH R.S.

A comparative evaluation of the newer contrast media for excretory urography.

... Radiology 70, 2 : 238 (1958) -

TEMINE P., CASTELAIN P.Y., BESSON J.

Etude statistique des intolérances médicamenteuses identifiées au cours de 2000 enquêtes allergologiques.

... 1ère journ. de la Sté Française d'Allergie, Marseille, mai 61.

... An in Presse Médicale 1961 69 N° 44 p. 1927 -

THEANDER G.

Side effect of Biligrafin.

... Acta Radiol. 1955 43 N° 5 369-377 -

UTZ D.C., THOMPSON G.J.

Evaluation of contrast media for excretory urography.

... Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 33, 4 : 75 : (1958) -

WALGREN C.G.

Allergic reactions to intravenous Biligrafin at cholecystangiography.

... Ann. Me. Internae Fenniae 1955 44 137-140 -

WECHSLER H.

Further studie of reactions due to intravenous urography.

... J. Urol. 78 : 496 (1957)

... in : Radiology 71, 2 : 300 (1958) -

WEIGEN J.F., THOMAS S.F.

Reactions to intravenous organic iodine compounds
and their immediate treatment.

... Radiology 1958 71 21-27 -

WOLFROMM-DEBAIN Mme J. et WOLFROMM Mlle H.

Recherches sur la sensibilité des malades à
l'intoxication iodée avant urographie intravei-
neuse.

... Bull. de la Sté Française d'Urologie 1940 N° 3
p- 72 -

WOLFROMM R., DEHOUE A., DEGAND F., WATTEZ E., LANGE R.,
CREHALET.

Les accidents graves par injection intraveineuse de
substances iodées pour urographie.

... Journ. Radiol. 47, N° 6-7, 1966 -

WRIGHT O.M.

Intravenous hydrocortisone in the treatment of severe
urographic reactions.

... Brit. J. Radiol. 1959 32 N° 337 343-344

... An in annales de Radiologie 1960 III N° 3-4
p. 262 -

ZEITEL B.E., LENTINO W., JACOBSON H.G., POPPEL M.H.

Renografin : A new intravenous urographic medium.

... in : Radiology 69, 2 : 308 (1957) -

